

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2005/089550 A2 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A01N 43/54

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002331

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. März 2005 (05.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 013 527.4 19. März 2004 (19.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAMEL, Hans-Di-
eter [DE/DE]; Folwiese 44, 51069 Köln (DE). HEINE,
Josef [DE/DE]; Gladbacher Weg 4, 42799 Leichlingen
(DE). HUBO, Christoph [DE/DE]; Heiderhof 11, 51519
Odenthal (DE). JIRITSCHKA, Wolfgang [DE/DE];
Brucher Weg 4, 42799 Leichlingen (DE). MERTIN, Dirk
[DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PARASITICIDAL AGENTS

(54) Bezeichnung: PARASITIZIDE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to products containing macrocyclic lactone and amidine, suitable for combating parasites, particularly ectoparasites in animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

BHC 041038

WO 2005/089550 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Parasitizide Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

5 Makrocyclische Lactone sind vor allem in der Veterinärmedizin bekannt als Mittel, die sowohl hervorragende endoparasitizide Wirkung sowie in gewissen Grenzen auch ektoparasitizide Wirkung aufweisen.

Amidine, wie z.B. Amitraz oder Cymiazol sind ebenfalls bereits als Insektizide/Akarizide bekannt.

Beim Einsatz gegen Ektoparasiten haben die Wirkstoffe dieser beiden Stoffgruppen bei äußerlicher Anwendung jedoch gewisse Nachteile, wie nicht ausreichende Wirkung oder Nebenwirkungen.
10 Wünschenswert wäre eine nahezu 100 %ige Wirkung bei möglichst niedriger Dosierung um Nebenwirkungen gering zu halten.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei kombinierter Anwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen die ektoparasitizide Wirkung gegenüber den Monopräparaten in unerwarteter Weise gesteigert wird. Damit kann eine gute ektoparasitizide Wirkung mit niedrigen
15 Dosierungen erzielt werden. Darüber hinaus wird bei kombinierter Anwendung die Verträglichkeit deutlich verbessert.

Die Erfindung betrifft daher Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin.

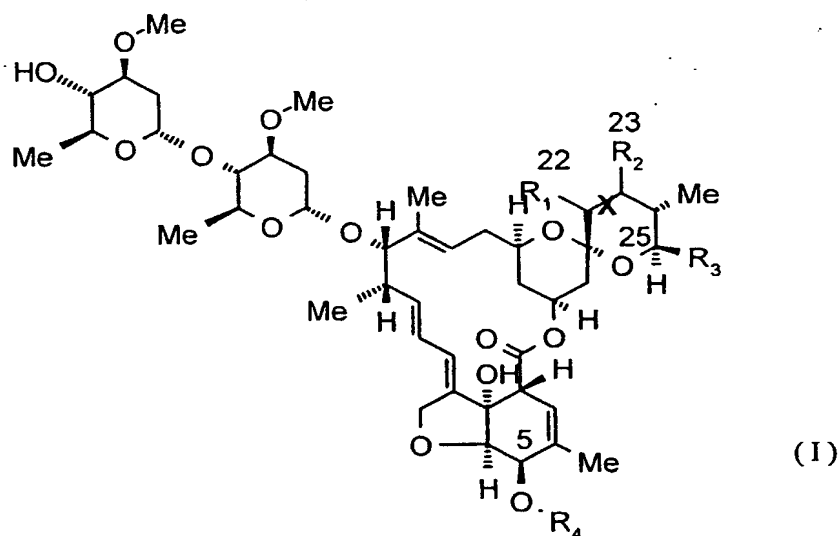
Makrocyclische Lactone im Sinne dieser Erfindung sind insbesondere Avermectine, 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) oder Milbemycine.

20 Avermectine wurden aus dem Mikroorganismus *Streptomyces avermitilis* als mikrobielle Metabolite isoliert (US-Pat. 4 310 519) und können im wesentlichen als Gemisch, bestehend aus den acht Komponenten A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} und B_{2b}, auftreten (I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Daneben besitzen auch die synthetischen Derivate, insbesondere das 22,23-Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin), Interesse (US-Pat. 4 199 569).
25 Milbemycin B-41 D konnte ebenso fermentativ aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert werden (vgl. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

Der Einsatz von Avermectinen, 22,23 Dihydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone als Endoparasitizide ist lange bekannt und Gegenstand
30 zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichtsartikel (z. B. Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and

- Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; CydectinTM [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1). Der Einsatz von Doramectin (Pfizer) als Endoparasitizid ist ebenso bekannt (vgl. 5 "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Bei den Avermectinen handelt es sich um Stoffe oder Stoffgemische von makroliden Lactonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 10 die Reste R¹ bis R⁴ die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der C₂₂- und C₂₃-Position (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-) stehen kann. (

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten (R¹, R²) an der C₂₂- und C₂₃-Position.

Tabelle 1

Makrocyclisches Lacton	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectin B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H
Doramectin	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B₁ steht für Ivermectin B₁;

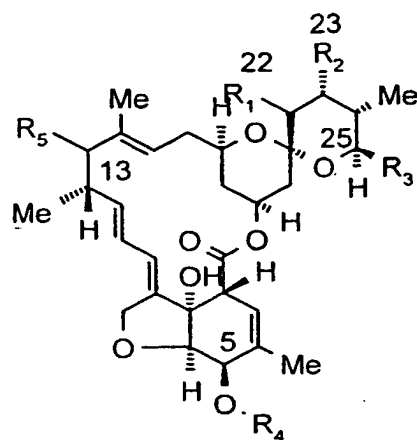
sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das im wesentlichen die Avermectine B₁ enthält, und deren Hydrierungsprodukte die 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin).

Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C₂₅-Position einen iso-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendiger Weise von den "a" Verbindungen, welche eine sec-Butylgruppe in der C₂₅-Position haben, getrennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % m/m sec-Butylderivat (B_{1a}) und < 20 % m/m iso-Propylderivat (B_{1b}) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C₁₃- und C₂₃-Position sowohl α- als auch β-ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden. In jedem Fall werden alle Stereoisomeren erfindungsgemäß berücksichtigt.

Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose Disaccharidfragment) in Position 13 (R⁵ = Wasserstoff).

Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt



(II)

in welcher

die Reste R^1 bis R^5 die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

Makrocyclisches Lacton	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

5

iso-Pr = Isopropyl

Von den Verbindungen der Formeln (I) und (II) sind erfindungsgemäß die nachfolgenden makrocyclischen Lactone von besonderem Interesse:

10

Avermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Abamectin)

22,23-Dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Ivermectin B_{1a}/B_{1b})

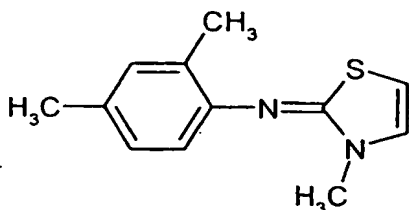
Doramectin

Moxidectin

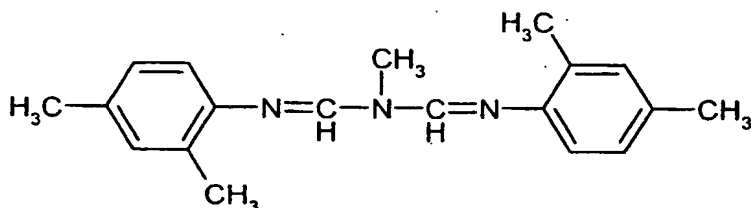
Als Abamectin wird in der Literatur eine 4:1-Mischung von Avermectin B_{1a} und Avermectin B_{1b} bezeichnet. Abamectin wird erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt eingesetzt.

Als Amidine im Sinne dieser Erfindung werden Amidin-Verbindungen verstanden, die eine arthropodizide Wirkung haben. Es handelt sich um eine dem Fachmann gut bekannte Klasse. Typische

5 Amidine sind Cymiazol



und Amitraz:



10 Soweit anwendbar werden im Sinne der Erfindung unter den Wirkstoffen auch deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Hydrate und Prodrugs verstanden.

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten wie Arthropoden, vorzugsweise Insekten und Spinnentieren, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der

15 Schädlinge wirksam.

Durch die Bekämpfung der tierischen Schädlinge sollen Krankheiten und deren Übertragung, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Häuten, Eiern) verhindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist bzw. in bestimmten Gebieten erst möglich wird.

20 Zu den Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp.;

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Haematobia spp.,

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemophysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

5 Aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Demodex spp..

Aus der Ordnung der Astigmata z.B. Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp.,

10 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Erzeugnisse eingesetzt gegen Boophilus spp., insbesondere Boophilus microplus. (

Zu den Haus- und Nutztieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen, Kamele, Wasserbüffel; Vögel wie z.B. Hühner.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

15 Bevorzugt ist die Anwendung bei Hunden, Pferden, Schafen, Ziegen und in der Wildzucht, besonders bevorzugt ist die Anwendung bei Nutztieren, insbesondere Rindern.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen, und zwar üblicherweise durch äußerliche Applikation. (

20 Die äußerliche Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dip), Sprühens (Spray), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on), Einreibens und des Einpuderns.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen, beispielsweise Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen, halbfeste Zubereitungen;

25 Feste Zubereitungen wie z. B. Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen) aufgebracht. Diese

Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden; auf steriles Arbeiten kann dabei verzichtet werden.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole
5 wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die pharmazeutisch geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Haupt-
10 lösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel
15 sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel
20 Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

25 Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole wie Ethanol, Isopropanol, 2-Hexyldecanol,
30 Octyldodecanol und Tetrahydrofurfurylalkohol, Glykole wie Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyletha-

- nol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Dibutyladipat, Dicaprylylcarbonat, Diethylhexylcarbonat, Propylencarbonat, Ether wie Dicaprylylether, Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische fette Öle wie Erdnussöl, Olivenöl, Rapsöl, Sesamöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Glycerylricinoleat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykoldipelargonat und Propylenglykollaurat; andere Fettsäureester wie 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearyloctanoat, Cetylethylhexanoat, Cococaprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat, Oleylerucat; Silikonöle wie Cethyldimethicon, Dimethicon und Simethicon; Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Glycerolformal, Glycofurol, 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-hydroxy-methylen-1,3-dioxolan, Dioctylcyclohexan.

- Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-triglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausge-

wählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Ester-
gemische u.a.

10 Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Sorbitol und ihre Gemische.

15 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykoether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoether-orthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
20

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol,
25 Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

- 5 Halbfeste Zubereitungen unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

- 10 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker-, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

- 15 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

- 20 Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Kombination mit Synergisten oder mit weiteren Wirkstoffen vorliegen.

- 25 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 10 ppm bis 25 % m/m; das makrocyclische Lacton wird bevorzugt in Konzentrationen von 0,01 bis 5 % m/m, besonders bevorzugt 0,1 bis 2 % m/m eingesetzt; das Amidin wird bevorzugt in Konzentrationen von 1 bis 20 % m/m, besonders bevorzugt 5 bis 15 % m/m eingesetzt.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 0,5 bis 90 % m/m, bevorzugt von 5 bis 50 % m/m.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,01 bis 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, bevorzugte

übliche Tagesdosen liegen beim makrocyclischen Lacton im Bereich von 0,05 bis 5 mg/kg, besonders bevorzugt 0,1 bis 3 mg/kg; beim Amidin liegen übliche Tagesdosen bevorzugt im Bereich 1 bis 30 mg/kg, besonders bevorzugt bei 5 bis 15 mg/kg.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind pour-on- oder spot-on-Formulierungen. Solche Formu-
5 lierungen enthalten das makrocyclische Lacton in Mengen von 0,01 bis 10 % m/m, bevorzugt 0,1 bis 1 % m/m.

Der Gehalt an Amidin liegt üblicherweise bei 0,5 bis 25 % m/m, bevorzugt bei 5 bis 15 % m/m.

Als Lösungsmittel für die pour-on oder spot-on Formulierungen eignen sich die oben genannten Lösungsmittel.

- 10 Bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über sehr gute Lösungseigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine verfügen wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykollaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Propylencarbonat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether und Ketone.
- 15 Bevorzugt sind auch Lösungsmittel, die über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearylactanoat, Cetylhexanoat, Coco-caprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat, Oleylerucat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Dipropylenglycolmonomethylether,
- 20 Diethylenglykolmonoethylether, Cetyltrimethicon, Dimethicon und Simethicon.

Besonders bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über gute Löseeigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine und über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylen-
25 glykollaurat, Isopropylmyristat und Isopropylpalmitat.

Die Lösungsmittel können alleine oder auch in Kombination eingesetzt werden. Ihre Gesamtkonzentration liegt üblicherweise zwischen 10 und 98 % m/m, bevorzugt zwischen 30 und 95% m/m.

Die bevorzugten Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können darüber hinaus übliche pharma-
30 zeutische Zusatz- und Hilfsmittel enthalten. Bevorzugt können zur Stabilisierung der Wirkstoffe basisch reagierende Substanzen wie Ammoniak, Natriumhydroxid oder Triethanolamin zugesetzt

werden, und zwar üblicherweise in Konzentrationen von 0,1 bis 3 % m/m, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-% m/m.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden als Lösungsmittel für die erfindungsgemäßen Mittel Gemische eines Alkanols mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Ethanol oder insbesondere
5 Isopropanol, mit einem aliphatischen Fettsäureester, insbesondere ein Fettsäureester einer aliphatischen C₁₋₄-Alkohol-Einheit mit einer C₁₂₋₁₈-Fettsäure, z. B. Ethyloleat, Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat und Paraffinöl, insbesondere dünnflüssigem Paraffinöl, eingesetzt. Besonders bevorzugt sind diese drei Komponenten in den Mischungen in jeweils gleichen Gewichtsanteilen enthalten. Wie bereits oben angegeben ist es vorteilhaft, diesem
10 Lösungsmittelgemisch gegebenenfalls eine Base wie Triethanolamin zuzusetzen.

Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können auch als Emulsionskonzentrate formuliert werden. Hierbei sind die Wirkstoffe in erhöhter Konzentration in einem Lösungsmittel zusammen mit einem Dispergierhilfsmittel gelöst. Der Anwender gibt eine bestimmte Menge dieses Konzentrates in Wasser, worauf sich spontan oder nach Umschütteln eine Emulsion bildet. Als Lösungsmittel
15 können die oben genannten Stoffe und als Dispergierhilfsmittel die ebenfalls oben genannten ionogenen und nicht-ionogenen Emulgatoren eingesetzt werden.

Die Anwendung in Kombination bedeutet entweder, dass die Amidine und makrocyclischen Lactone getrennt oder zeitlich abgestuft angewendet werden können. In diesem Fall sind die Amidine und makrocyclischen Lactone jeweils als gesonderte Arzneimittel formuliert. Auch
20 denkbar ist die gleichzeitige Anwendung; erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass Amidin und makrocyclisches Lacton gemeinsam in einem Mittel formuliert sind.

Geeignete Beispiele für Formulierungen der erfindungsgemäß verwendbaren Wirkstoffkombination werden im Folgenden angegeben, ohne damit die Erfindung in irgendeiner Weise zu begrenzen:

Beispiele

In den Beispielen sind die eingesetzten Mengen in Gramm pro 100 Milliliter fertiger Zubereitung angegeben.

Beispiel 1

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)
40 g	Isopropylmyristat

- 5 MKT und Isopropylmyristat werden gemischt und auf ca. 50°C erwärmt. In der Mischung werden nacheinander Abamectin und Cymiazol gelöst. Es resultiert eine leicht trübe, gelbliche Lösung.

Beispiel 2

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
43 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)
43 g	Isopropylmyristat

Herstellung s. Beispiel 1

Beispiel 3

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Isopropanol
25 g	Düninflüssiges Paraffin

- 10 Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und düninflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 4

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
26 g	Isopropylmyristat
26 g	Isopropanol
26 g	Dünnflüssiges Paraffin

Herstellung s. Beispiel 3

Beispiel 5

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
86 g	Dibutyladipat (Cetiol B)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Dibutyladipat unter Erwärmen auf 50°C gelöst.

5 Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 6

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
82 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10

Beispiel 7

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 8

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
71 g	Isopropanol

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

5

Beispiel 9

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Cysteamin
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, Cysteamin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Isopropylpalmitat zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10 **Beispiel 10**

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,05 g	Butylhydroxytoluol (BHT)
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, BHT und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Isopropylpalmitat und Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 11

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Sojaöl
40 g	Isopropylpalmitat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Sojaöl und Isopropylpalmitat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung.

Beispiel 12

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-35 Rizinusöl (Cremophor EL)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 5 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-35-Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 13

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-40 Hydriertes Rizinusöl (Emulgin HRE 40)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 10 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-40 Hydriertes Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung (Emulsionskonzentrat). Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 14

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 80 (Tween 80)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 80 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser
5 eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 15

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 60 (Crillet 3 Super)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 60 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser
10 eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 16

0,5 g	Ivermectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Ivermectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 17

0,5 g	Moxidectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)

Moxidectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und Mittelkettige Triglyceride zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 18

0,5 g	Abamectin
10 g	Amitraz
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Aceton
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 5 Abamectin, Triethanolamin und Amitraz werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 19

0,33 g	Abamectin
6,67 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25,7 g	Isopropylmyristat
25,7 g	Isopropanol
25,7 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 10 Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 20

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

5 Biologisches Beispiel**In vivo Test an Rindern mit *Boophilus microplus***

10 Vor Beginn des Experiments wurden Rinder zwei Wochen lang in Einzelställen gehalten. Nach der Anpassungsphase wurde jedes Rind an den Tagen -24, -21, -19, -17, -14, -12, -10, -7, -5, -3 und -1 mit 5000 Larven (0,25 g) von *Boophilus microplus* (Feldstamm) infestiert, die 7 bis 21 Tage alt waren. Der Tag Null war der Behandlungstag. Vollgesogene Zecken wurden an den Tagen -3 bis Tag 51 nach Behandlung gesammelt.

15 Basierend auf der durchschnittlichen Anzahl an den Tagen -3, -2 and -1 gesammelter *Boophilus microplus* Weibchen wurden die Tiere geordnet und in Blocks eingeteilt, deren Anzahl der Zahl der Versuchsgruppen entsprach. Innerhalb der Blocks wurden die Rinder zufällig den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.:

20 Versuch 1:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Kontrolle
B	5	Beispiel 5
C	5	Beispiel 6
D	5	Beispiel 1
E	5	Beispiel 2

Versuch 2:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Beispiel 3
B	5	Cymiazol mono # 1 Cymiazol
C	5	mono # 2 Kontrolle
D	5	Cymiazol mono # 3
E	5	Beispiel 2
F	5	Abamectin Handelsprodukt
G	5	Beispiel 1
H	5	Beispiel 4
I	5	

Zusammensetzung der Cymiazol mono Vergleichpräparate (Angaben in % m/V):*Cymiazol mono #1*

5	Cymiazol	10,0 %
	Triethanolamin	0,5 %
	Isopropanol	24,8 %
	Isopropylmyristat	24,8 %
	dünnflüssiges Paraffin	24,8 %

10

Cymiazol mono #2

	Cymiazol	10,0 %
	Mittelkettige Triglyceride	40,4 %
	Isopropylmyristat	40,4 %

15

Cymiazol mono #3

	Cymiazol	5,0 %
	Triethanolamin	0,5 %
	Isopropanol	26,1 %
20	Isopropylmyristat	26,1 %
	dünnflüssiges Paraffin	26,1 %

Die prozentuale Wirksamkeit für jede Behandlung wurde mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$25 \quad \text{Prozentuale Wirksamkeit} = 1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca} \times 100$$

Worin:

Ta = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren nach der Behandlung gesammelt wurden;

Tb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren während der drei Tage vor der Behandlung gesammelt wurden;

5 Ca = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in der Phase nach der Behandlung gesammelt wurden;

Cb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in den drei Tagen vor der Behandlung gesammelt wurden.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen dargestellt:

10

Abb.1: Versuch 1: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (arithmetische Mittelwerte für Tag 1 bis Tag 36)

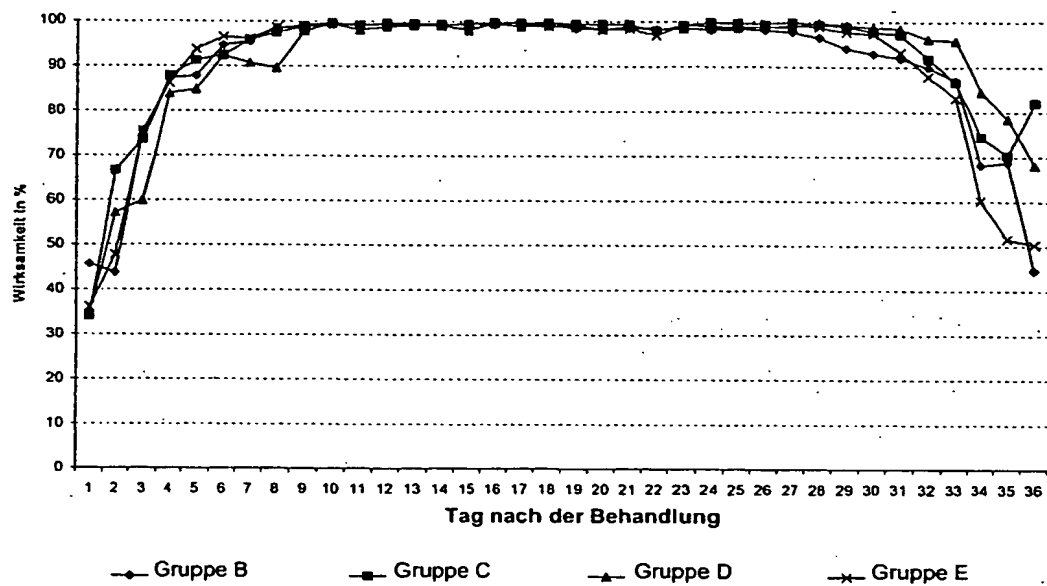
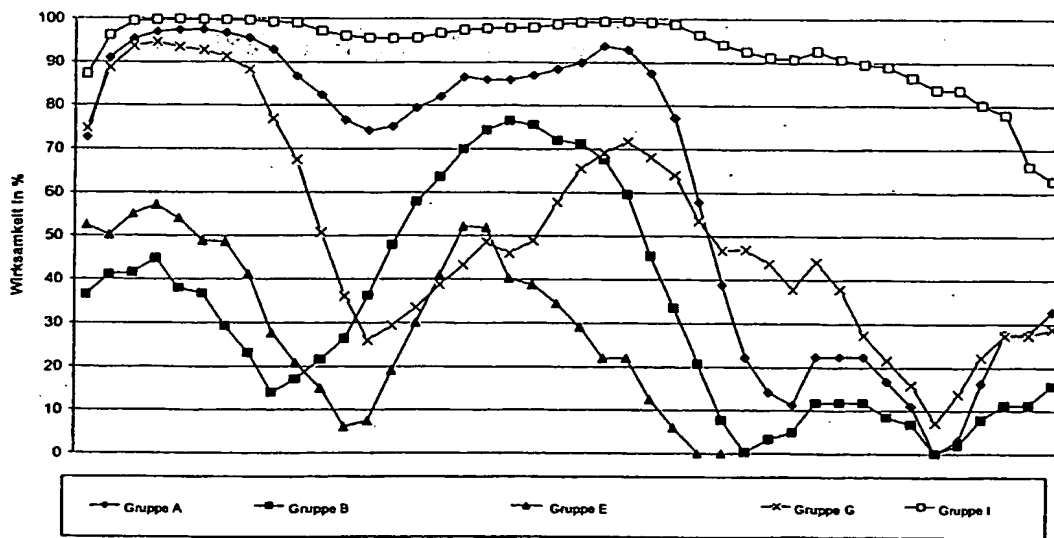
15

Abb. 2a: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

Abb. 2b: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

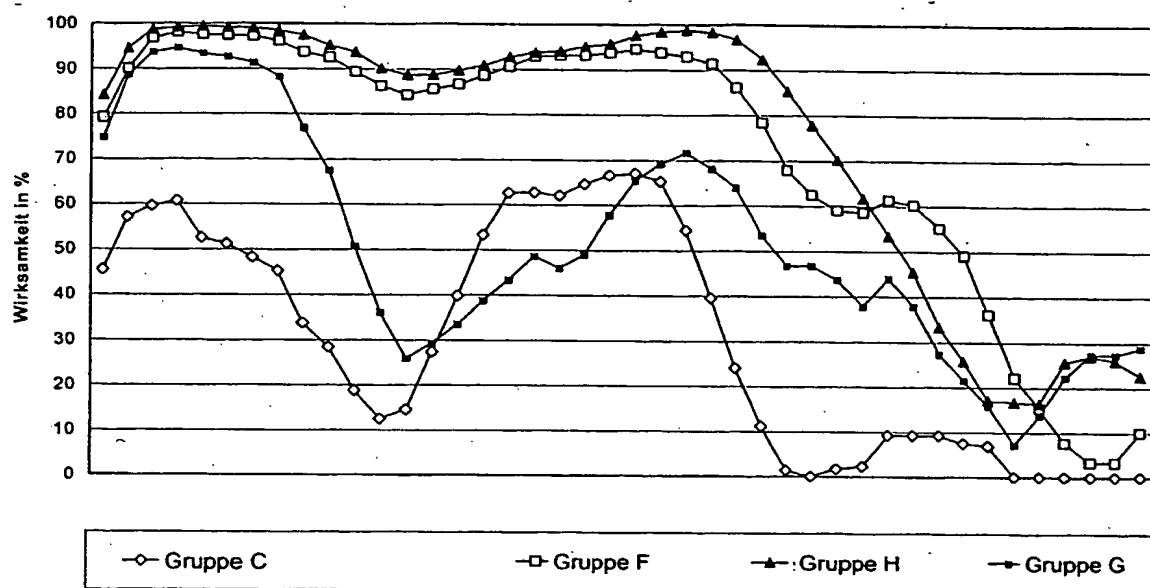
Patentansprüche

1. Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin in Kombination.
2. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften
5 Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
3. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin als makrocyclisches Lacton.
4. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Amitraz und/oder Cymiazol als Amidin.
- 10 5. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin und Cymiazol.
6. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Nutztieren.
7. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Rindern.
8. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung auf das Fell der
15 Tiere.
9. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on.
10. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on nach Verdünnen mit Wasser.
- 20 11. Verwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen zur Herstellung von Erzeugnissen zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
13. Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren, wobei man dem Tier eine wirksame
25 Menge an makrocyclischem Lacton in Kombination mit einer wirksamen Menge Amidin appliziert.

Abb. 1:**Abb. 2a:**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Abb.2b



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N43/90
//(A01N43/90, 43:78, 35:10)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002343142 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 139:64829 CA abstract	1,2,4,6, 8-13
Y	& BR 0 102 126 A (VALLEE) 4 February 2003 (2003-02-04) -& DATABASE WPI Week 200373 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-768389 XP002343150 abstract	3,5,7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2005

Date of mailing of the international search report

19/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; X.CHEN ET AL.: "Study on pour-on preparation of abamectin" XP002343143 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 128:175852 abstract & ZHONGGUO NONGYE KEXUE, vol. 30, no. 3, 1997, pages 74-78,</p>	3,5
Y	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; W.SHOOP ET AL.: "Ivermectin, abamectin and eprinomectin" XP002343144 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 139:357666 abstract & MACROCYCLIC LACTONES IN ANTIPARASITIC THERAPY, 2002, pages 1-29,</p>	3,5
Y	<p>EP 0 388 122 A (SCIENT CHEMICALS PTY LTD) 19 September 1990 (1990-09-19) page 2, line 3 - line 10 page 2, line 26 - line 28 page 2, line 33 - line 34 page 3, line 21 - line 33 page 3, line 44 - line 50 page 7, line 41 - line 44</p>	5,7
X	<p>DATABASE CAB CAB INTERNATIONAL, WALLINGFORD, OXON, GB; T.OH ET AL.: "Efficacy of ivermectin in combination treatment with amitraz in dogs with generalized demodicosis" XP002343145 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 1999:9489 abstract & KOREAN JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL CHEMISTRY, vol. 15, no. 1, 1998, pages 209-213,</p>	1,2,4, 6-8, 11-13
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; September 1999 (1999-09), SONI G P ET AL: "Evaluation of certain drugs for mange in dogs" XP002343146 Database accession no. PREV200000078758 abstract</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1,2,4, 6-8, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/002331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& INDIAN VETERINARY JOURNAL, vol. 76, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 838-839, ISSN: 0019-6479	
X	GB 2 220 856 A (* MERCK & CO INC) 24 January 1990 (1990-01-24) page 1, line 13 - page 2, line 1 page 3, line 11 - line 13 page 3, line 21 - page 5, line 17 page 9, line 1 - line 7	1-4,6-10
X	WO 00/02453 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; ARSLA) 20 January 2000 (2000-01-20) page 1, paragraph 1 page 1, paragraph 3 Seite 2, Verbindung (62) Amitraz page 17; examples F1,F2	1,2,4, 6-10
P,X	DATABASE BIOSIS 'OnLine! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 28 October 2004 (2004-10-28), FOIL L D ET AL: "Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne diseases" XP002343147 Database accession no. PREV200500069795 abstract	1,2,4, 6-8
P,X	& VETERINARY PARASITOLOGY, vol. 125, no. 1-2, 28 October 2004 (2004-10-28), pages 163-181, ISSN: 0304-4017	1,2,4, 6-8
O,X	& 19TH INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE WORLD ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF VETERINARY PARASITOLOGY, 10 August 2003 (2003-08-10), New Orleans, LA, USA	1,2,4, 6-8
X	EP 0 836 851 A (VIRBAC S.A) 22 April 1998 (1998-04-22) page 7, line 2 - line 35	1-3,6-13
X	WO 98/27817 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; SIRINYAN, KIRKOR; DORN, HUBERT; HEESCHEN, KE) 2 July 1998 (1998-07-02) page 1, line 4 - line 7 page 4, line 21 - line 25 page 6, line 8 - line 13 page 7, line 4 - line 6 page 7, line 14 page 15, line 10 - page 18, line 5	1-3,6-13
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 689 326 A (NOVARTIS) 26 February 1999 (1999-02-26) page 2, line 12 - line 27 page 2, line 33 page 4, line 43 - line 45 page 9, line 11 - line 50	1-3,6-10
X	DE 36 02 276 A1 (HOECHST AG) 6 August 1987 (1987-08-06) claim 1 page 3, line 47 - line 49 page 3, line 67 - page 4, line 1	1-4,6-8
P,X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2004, SKERRATT LEE F ET AL: "The effects of sarcoptic mange on the behaviour of wild common wombats (Vombatus ursinus)" XP002343148 Database accession no. PREV200400343683 abstract & AUSTRALIAN JOURNAL OF ZOOLOGY, vol. 52, no. 3, 2004, pages 331-339, ISSN: 0004-959X	1,2,4, 6-8, 11-13
A	CH 645 243 A (CIBA-GEIGY AG) 28 September 1984 (1984-09-28) claims 1,5-11	1-13
A	DE 25 31 606 A1 (BAYER AG) 3 February 1977 (1977-02-03) page 2, paragraph 3 page 10, line 9 page 11, line 1 - page 13, paragraph 5	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002331

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 relates to a method for treatment of the animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002331

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BR 0102126	A	04-02-2003	NONE	
EP 0388122	A	19-09-1990	AP 143 A	27-09-1991
			EP 0388122 A1	19-09-1990
			NZ 232874 A	25-09-1992
			US 5194264 A	16-03-1993
			ZA 9001891 A	27-11-1991
			AU 634523 B2	25-02-1993
			AU 5124190 A	13-09-1990
GB 2220856	A	24-01-1990	JP 2088509 A	28-03-1990
WO 0002453	A	20-01-2000	AU 4907099 A	01-02-2000
			EG 22470 A	26-02-2003
			WO 0002453 A1	20-01-2000
			FR 2780857 A1	14-01-2000
			GR 99100222 A	31-03-2000
			IT MI991478 A1	05-01-2001
			MA 25090 A1	31-12-2000
			NL 1012526 C2	16-05-2000
			NL 1012526 A1	10-01-2000
EP 0836851	A	22-04-1998	EP 0836851 A1	22-04-1998
			AU 5750198 A	15-05-1998
			WO 9817277 A1	30-04-1998
WO 9827817	A	02-07-1998	DE 19654079 A1	25-06-1998
			AU 736083 B2	26-07-2001
			AU 5756198 A	17-07-1998
			BR 9714236 A	18-04-2000
			CA 2275657 A1	02-07-1998
			CN 1241908 A ,C	19-01-2000
			WO 9827817 A1	02-07-1998
			EP 0946099 A1	06-10-1999
			HK 1025014 A1	20-08-2004
			HU 0000600 A2	28-07-2000
			JP 2001507685 T	12-06-2001
			KR 2000057545 A	25-09-2000
			NZ 336344 A	30-03-2001
			PL 334181 A1	14-02-2000
			RU 2222193 C2	27-01-2004
			TW 448047 B	01-08-2001
			US 2003055089 A1	20-03-2003
			US 2004014689 A1	22-01-2004
			ZA 9711496 A	24-06-1998
CH 689326	A	26-02-1999	CH 689326 A5	26-02-1999
DE 3602276	A1	06-08-1987	AT 86070 T	15-03-1993
			AU 592403 B2	11-01-1990
			AU 6798087 A	30-07-1987
			DE 3784520 D1	08-04-1993
			EG 18127 A	30-12-1992
			EP 0242502 A2	28-10-1987
			EP 0354593 A1	14-02-1990
			ES 2054962 T3	16-08-1994
			GR 3007703 T3	31-08-1993
			JP 62281807 A	07-12-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3602276	A1	PH 24257 A US 4857510 A ZA 8700502 A	04-05-1990 15-08-1989 30-09-1987
CH 645243	A	28-09-1984 CH 645243 A5	28-09-1984
DE 2531606	A1	03-02-1977 AR 211546 A1 AU 498662 B2 AU 1584776 A BE 844065 A1 EG 12318 A ES 449817 A1 FR 2317926 A1 GB 1505020 A KE 2879 A NL 7607856 A NZ 181435 A ZA 7604173 A	30-01-1978 22-03-1979 19-01-1978 13-01-1977 31-12-1978 01-08-1977 11-02-1977 22-03-1978 22-09-1978 18-01-1977 28-04-1978 29-06-1977

THIS PAGE BLANK (USPTO)